CORONAVÍRUS
COVID-19

Segurança da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e rastreamento da deficiência de G6PD em pacientes elegíveis para tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina devido à infecção por COVID-19.

Abril/2020
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Segurança da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e rastreamento da deficiência de G6PD em pacientes elegíveis para tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina devido à infecção por COVID-19.

Brasília – DF
Abril de 2020

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: segurança da cloroquina e da hidroxicloroquina em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e rastreamento da deficiência de G6PD em pacientes elegíveis para tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina devido à infecção por COVID-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo apresentar uma avaliação técnica sobre a segurança da cloroquina e da hidroxicloroquina em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), visando a fornecer subsídios para a recomendação sobre o rastreamento da deficiência de G6PD em pacientes elegíveis para tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina devido à infecção por coronavírus (COVID-19).

2. DOS FATOS

Trata-se de despacho emitido pelo Gabinete do Ministro da Saúde (0014309411) em 06 de abril de 2020, anexado ao processo 25000.048031/2020-24. O referido despacho apresenta um e-mail direcionado à Chefia de Gabinete do Ministro da Saúde, encaminhado pela profissional Dra. Silmara Paula Gouvea de Marco, vinculada à Universidade de São Paulo, intitulado “Problema Sério com Cloroquina”. Neste, a autora da mensagem relata preocupação com o “efeito colateral de alto nível em pacientes com deficiência de G6PD – Anemia Hemolítica”, sugerindo que “antes de ministrar o medicamento, laboratórios rastreiem a Def de G6PD, pois tais pacientes podem vir a óbito caso façam uso de tal medicamento”, fazendo referência à utilização de cloroquina em pacientes com infecção por coronavírus (COVID-19). O processo foi recebido por esta coordenação em 13 de abril de 2020.

3. DA ANÁLISE

Os medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina foram recomendados pelo Ministério da Saúde como possibilidade terapêutica em pacientes com diagnóstico confirmado da COVID-19, hospitalizados e com a forma grave da doença, em caráter *off label*, ou seja, sem indicação prévia em bula. Ressalta-se que a sugestão do uso pode ser modificada a qualquer tempo, a depender dos resultados das pesquisas científicas em curso[1]. A bula da cloroquina informa sua contraindicação para pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase[2] e a bula da hidroxicloroquina adverte que seu uso nesses pacientes deve ser feito com cautela[3].

A cloroquina é uma 4-aminoquinolina tradicionalmente recomendada como antimalárico. Quando administrada em combinação com primaquina (8-aminoquinolina), confere cura radical aos pacientes infectados por *Plasmodium vivax*[4]. Estudos conduzidos com a primaquina na década de 1950 identificaram risco aumentado de anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD tratados com primaquina[5].

Com o objetivo de investigar as consequências hematológicas do tratamento da *P. vivax* com cloroquina, uma iniciativa internacional que incluiu pesquisadores brasileiros conduziu uma revisão sistemática com meta-análise em nível individual para determinar o efeito do tratamento na redução da hemoglobina[6]. Dentre os 1.975 pacientes tratados com cloroquina em monoterapia, 27 haviam sido previamente identificados com deficiência (limítrofe ou não) de G6PD e 1.092 pacientes tinham status desconhecido quanto à deficiência de G6PD.

Dentre os pacientes com deficiência de G6PD tratados com cloroquina em monoterapia, nenhum paciente apresentou redução superior a 25% nos valores de hemoglobina, associada ou não com anemia grave, ou redução absoluta superior a 5g/dL em qualquer momento do tratamento, entre os dias 2 e 28 de acompanhamento. Nos pacientes com status desconhecido quanto à deficiência de G6PD tratados com cloroquina em monoterapia, apenas um paciente apresentou redução superior a 25% em relação ao valor basal de hemoglobina, associada à anemia grave, após 28 dias de tratamento. Não foram observados óbitos durante o tempo de acompanhamento.

Outra revisão sistemática conduzida por pesquisadores brasileiros buscou identificar as complicações clínicas associadas à deficiência de G6PD nos países da

---

[1]Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Versão 1. Brasília, DF.; 2020. 398 p.
[2]Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Cloroquina 150mg. Comprimidos. Bula profissional. Bula profissional. 2019.
[3]EMS S/A. Sulfato de Hidroxicloroquina. 400mg. Comprimido revestido. Bula profissional. 2018.
[4]World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3a edição. 2015. 317 p.
[5] Beutler E, Duparc S. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Antimalarial Drug Development. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(4):779–89.
[6] Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Chu CS, Douglas NM, Abreha T, et al. The haematological consequences of Plasmodium vivax malaria after chloroquine treatment with and without primaquine: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient data meta-analysis. BMC Med. 2019;17(151):1–13.

América Latina e Caribe, de acordo com as principais causas relacionadas ao desencadeamento de anemia hemolítica aguda nesses pacientes[7]. Dentre os 116 estudos incluídos na revisão sistemática, identificaram-se 47 casos de hemólise induzida por primaquina, resultando em dois óbitos. A revisão sistemática não identificou casos de anemia hemolítica aguda provocada por cloroquina em pacientes com deficiência de G6PD nos países da América Latina e Caribe.

Aponta-se, adicionalmente, que a diretriz de tratamento da malária publicada pela Organização Mundial da Saúde em 2015 não apresenta recomendações especiais sobre o uso da cloroquina em pacientes com deficiência de G6PD. As recomendações especiais direcionadas ao uso da primaquina sugerem a redução de dose e não recomendam rastreamento para deficiência de G6PD prévio ao tratamento.

A hidroxicloroquina é um medicamento comumente utilizado no tratamento de doenças autoimunes reumatológicas. Apesar da recomendação prevista em bula quanto à cautela no uso em pacientes com deficiência de G6PD, diretrizes nacionais e internacionais de tratamento de doenças como lúpus e artrite reumatoide não recomendam o rastreamento de deficiência de G6PD antes do início do tratamento com hidroxicloroquina.

Uma análise retrospectiva foi conduzida em prontuários de 275 pacientes tratados com hidroxicloroquina e status conhecido de G6PD, ao longo de 19 anos de registro em um hospital universitário dos Estados Unidos[8]. Dentre os 275 pacientes, 11 foram identificados com deficiência de G6PD, os quais apresentaram exposição cumulativa à hidroxicloroquina superior a 700 meses. Ao longo desse período de tratamento, nenhum paciente apresentou anemia hemolítica.

Aponta-se, adicionalmente, que a dosagem de G6PD está disponível dentre os procedimentos ressarcidos pelo SUS desde 2008.

---

[7]Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz ALM, Brito M, Peixoto HM, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. Malar J. 2014;13(70):1–13.

[8] Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Hydroxychloroquine is Not Associated with Hemolytic Anemia in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficient Patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;1–13.

4. CONCLUSÕES

A cloroquina apresenta contraindicação em bula para pacientes com deficiência de G6PD e a bula da hidroxicloroquina recomenda uso com cautela nesses pacientes. Apesar disso, as evidências atualmente disponíveis não apontam para risco aumentado da utilização desses medicamentos em pacientes com deficiência de G6PD. Dessa forma, não se justifica o rastreamento de deficiência de G6PD em todos os pacientes elegíveis para tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina devido à infecção por coronavírus (COVID-19).

Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus

CORONAVÍRUS
COVID-19